

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-312926

(43)公開日 平成6年(1994)11月8日

| | | | | |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 31/435 | A E Q | 7431-4C | | |
| | A A M | | | |
| | A B N | | | |
| | A B R | | | |
| | A B U | 7431-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数20 OL (全 34 頁) 最終頁に続く

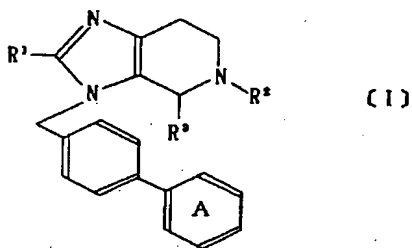
| | | | |
|-------------|----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平6-31109 | (71)出願人 | 000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 |
| (22)出願日 | 平成6年(1994)3月1日 | (72)発明者 | 本間 靖 埼玉県上尾市大字小敷谷858番地の42 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平5-43108 | (72)発明者 | 関根 康雄 埼玉県川口市朝日6丁目22番28号 |
| (32)優先日 | 平5(1993)3月4日 | (72)発明者 | 野村 純宏 埼玉県春日部市大字増富413番地1 春日部ハイデンス1-312 |
| (33)優先権主張国 | 日本(JP) | (72)発明者 | 内藤 一秋 東京都千代田区平河町1-9-8-407 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 箕浦 繁夫 最終頁に続く |

(54)【発明の名称】 アンジオテンシン I I 拮抗薬

(57)【要約】

【構成】 一般式(1)

【化12】



【式中、R¹ は低級アルキル基等であり、R² は水素原子、低級アルキルスルホニル基又は式-C(=Z)R⁰で示される基であり、Zは酸素原子又は2個の水素原子を表し、R⁰は置換基を有していてもよい低級アルキル基等であり、R³はエステル化されていてもよいカルボキシル基であり、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基を示す】で示されるイミダゾピリジン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなるアン

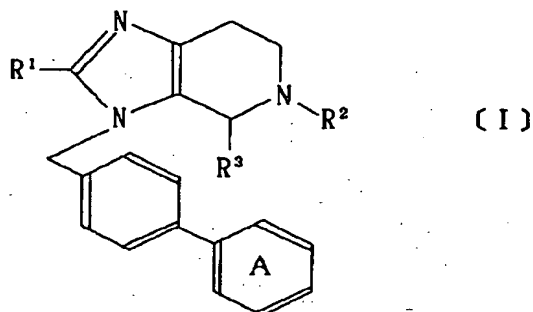
ジオテンシン I I 拮抗薬。

【効果】 本発明の有効成分である化合物(1)は優れたアンジオテンシン I I 拮抗作用を示し、高血圧等に対する予防・治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキルスルホニル基又は式-C(=Z) R^0 で示される基であり、Zは酸素原子又は2個の水素原子を表し、 R^0 は1) 置換基を有していてもよい低級アルキル基、2) 低級アルコキシ基、3) 5又は6員複素単環式基、4) 置換基を有していてもよいフェニル基、5) 水素原子、6) 置換基を有していてもよいアミノ基、又は7) 低級アルケニル基であり、 R^3 はエステル化されていてもよいカルボキシ基であり、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基を示す〕で示されるイミダゾピリジン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分とするアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項2】 R^0 が、1) フェニル基、ハロゲンフェニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基、及び低級アルカノイル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、2) 低級アルコキシ基、3) 複素原子として酸素、硫黄もしくは窒素原子1個のみを含有する5又は6員複素単環式基、4) フェニル基、5) 水素原子、6) 低級アルキルアミノ基、又は7) 低級アルケニル基であり、環Aが保護されていてもよいテトラゾリル基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項1記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項3】 Zが酸素原子であり、環Aがテトラゾリル基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項1又は2記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項4】 R^1 が低級アルキル基である請求項1、2又は3記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項5】 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基である請求項4記載のアンジ

オテンシンI拮抗薬。

【請求項6】 R^2 が1) 水素原子、2) 低級アルカノイル基、3) カルボキシ低級アルカノイル基、4) 低級アルコキシカルボニル基、5) 複素原子として酸素、硫黄もしくは窒素原子1個のみを含有する5又は6員複素単環式基で置換されたカルボニル基又は6) フェニルカルボニル基である請求項4記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項7】 環Aがテトラゾリル基及びカルボキシ基から選ばれる基で置換されたフェニル基である請求項6記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項8】 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基であり、環Aがテトラゾリル基で置換されたフェニル基である請求項4記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項9】 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基であり、 R^3 がカルボキシ基である請求項8記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項10】 R^2 が低級アルカノイル基又はカルボキシ低級アルカノイル基である請求項9記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項11】 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基である請求項7記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項12】 R^2 が低級アルカノイル基である請求項7記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項13】 R^3 がカルボキシ基である請求項12記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項14】 R^3 がカルボキシ基であり、環Aがテトラゾリル基で置換されたフェニル基である請求項6記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項15】 R^2 が低級アルカノイル基である請求項14記載のアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項16】 2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とするアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項17】 2-n-ブチル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とするアンジオテンシンI拮抗薬。

【請求項18】 2-n-ブチル-5-プロピオニル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなるアンジオテンシンⅡ拮抗薬。

【請求項19】 2-n-プロピル-5-アセチル-3-(2'-カルボキシピフェニル-4-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなるアンジオテンシンⅡ拮抗薬。

【請求項20】 高血圧症、腎炎、糖尿病性腎症、原発性アルドステロン症、動脈硬化症、痴呆症、脳循環不全、慢性心不全又は狭心症の治療及び/又は予防剤である請求項1～19記載のアンジオテンシンⅡ拮抗薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はアンジオテンシンⅡ拮抗薬に関する。

【0002】

【従来の技術】アンジオテンシンⅡは、アンジオテンシンⅠが主として肺循環中でアンジオテンシン変換酵素により限定分解された8個のアミノ酸からなる生理活性ペプチドであり、血管平滑筋を収縮させるとともに副腎皮質でのアルドステロン分泌を促進することにより血圧を上昇させる。このため、アンジオテンシンⅡの拮抗物質は、高血圧の治療剤として利用し得ることが知られている。

【0003】上記作用機序にもとづく降圧薬としては、例えば、2-n-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール等(特開昭63-23868号)が知られている。

【0004】

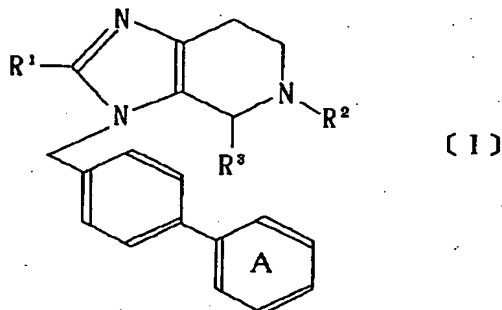
【発明が解決しようとする課題】本発明は、強いアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有する新規イミダゾピリジン誘導体を有効成分としてなるアンジオテンシンⅡ拮抗薬を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式〔Ⅰ〕

【0006】

〔化2〕



【0007】〔式中、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基であり、 R^2 は水素原子、低級アルキルスルホニル基又は式- $C(=Z)R^0$ で示される基であり、 Z は酸素原子又は2個の水素原子を表し、 R^0 は1)置換基を有していてもよい低級アルキル基、2)低級アルコキシ基、3)5又は6員複素単環式基、4)置換基を有していてもよいフェニル基、5)水素原子、6)置換基を有していてもよいアミノ基、又は7)低級アルケニル基であり、 R^3 はエステル化されていてもよいカルボキシル基であり、環Aは置換基を有していてもよいフェニル基を示す〕で示されるイミダゾピリジン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなるアンジオテンシンⅡ拮抗薬に関する。

【0008】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体〔Ⅰ〕において、 R^0 で示される基の具体例としては、1)フェニル基、ハロゲンフェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基、及び低級アルカノイル基から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、2)低級アルコキシ基、3)複素原子として酸素、硫黄もしくは窒素原子1個のみを含有する5又は6員複素単環式基、4)フェニル基、5)水素原子、6)低級アルキルアミノ基、又は7)低級アルケニル基があげられ、環Aの具体例としては、保護されていてもよいテトラゾリル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基があげられる。

【0009】また、エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステルとしては、例えば低級アルキルエステルがあげられ、保護されていてもよいテトラゾリル基の保護基としては、トリチル基、トリ低級アルキルシリル基、シアノ低級アルキル基及び低級アルコキシベンジル基等があげられる。

【0010】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体〔Ⅰ〕のうち、薬効上好ましい化合物群としては、 R^1 が低級アルキル基であり、 Z が酸素原子であり、環Aがテトラゾリル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェ

ニル基であるものがあげられ、より好ましい化合物群としては、 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基である化合物があげられる。

【0011】他の薬効上好ましい化合物群としては、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 が1) 水素原子、2) 低級アルカノイル基、3) カルボキシ低級アルカノイル基、4) 低級アルコキシカルボニル基、5) 複素原子として酸素、硫黄もしくは窒素原子1個のみを含有する5又は6員複素単環式基で置換されたカルボニル基又は6) フェニルカルボニル基であり、環Aがテトラゾリル基、カルボキシル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたフェニル基である化合物、とりわけ環Aがテトラゾリル基及びカルボキシル基から選ばれる基で置換されたフェニル基である化合物があげられる。

【0012】また、他の薬効上好ましい化合物群としては、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基であり、環Aがテトラゾリル基で置換されたフェニル基である化合物、とりわけ R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基であり、 R^3 がカルボキシル基である化合物、特に R^2 が低級アルカノイル基又はカルボキシ低級アルカノイル基である化合物があげられる。

【0013】さらに、他の薬効上好ましい化合物群としては、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 が水素原子、低級アルカノイル基、カルボキシ低級アルカノイル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基であり、環Aがテトラゾリル基及びカルボキシル基から選ばれる基で置換されたフェニル基である化合物、とりわけ、 R^2 が低級アルカノイル基である化合物、特に、 R^3 がカルボキシル基である化合物があげられる。

【0014】その他の薬効上好ましい化合物群としては、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 が1) 水素原子、2) 低級アルカノイル基、3) カルボキシ低級アルカノイル基、4) 低級アルコキシカルボニル基、5) 複素原子として酸素、硫黄もしくは窒素原子1個のみを含有する5又は6員複素単環式基で置換されたカルボニル基又は6) フェニルカルボニル基であり、 R^3 がカルボキシル基であり、環Aがテトラゾリル基で置換されたフェニル基である化合物があげられる。

【0015】さらに薬効上特に好ましい化合物としては、 R^1 が低級アルキル基であり、 R^2 が低級アルカノイル基であり、 R^3 がカルボキシル基であり、環Aがテトラゾリル基及びカルボキシル基から選ばれる基で置換

されたフェニル基である化合物、例えば、2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸、2-n-ブチル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸、2-n-ブチル-5-プロピオニル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸及び2-n-プロピル-5-アセチル-3-(2'-カルボキシピフェニル-4-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸等があげられる。

【0016】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体【I】は、遊離の形でもまたその薬理的に許容しうる塩の形でも医薬用途に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩の如きアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の如きアルカリ土類金属塩、亜鉛塩の如き重金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、塩基性アミノ酸塩の如き有機アミン塩をあげることができる。

【0017】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体【I】には、不斉炭素原子に基づく2種の光学異性体が存在し得るが、本発明の有効成分はこれら光学異性体及びその混合物をいずれも含むものである。

【0018】本発明のアンジオテンシンII拮抗薬は、経口的にも非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、皮下）にも投与することができる。

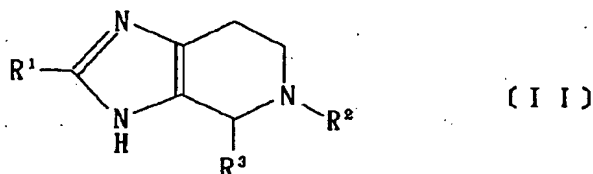
【0019】経口投与する場合の剤形は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよく、経口投与に適した医薬担体と共に医薬製剤として使用することができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビット、グリシン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（バレイショデンブレン等）又は湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）等慣用のものをいずれも使用できる。

【0020】一方、非経口投与する場合の剤形は、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴注射剤とするのが好ましい。

【0021】投与量は、投与方法、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合には、0.01~10mg

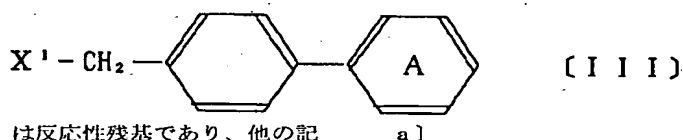
g/kg、とりわけ0.03~5mg/kg、非経口投与の場合には、0.002~1mg/kg、とりわけ0.01~0.3mg/kgとするのが好ましい。
【0022】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン

誘導体【I】は、一般式【I I】
【0023】
【化3】



【0024】【式中、記号は前記と同一意味を示す。】
で示される化合物又はその塩と一般式【I I I】

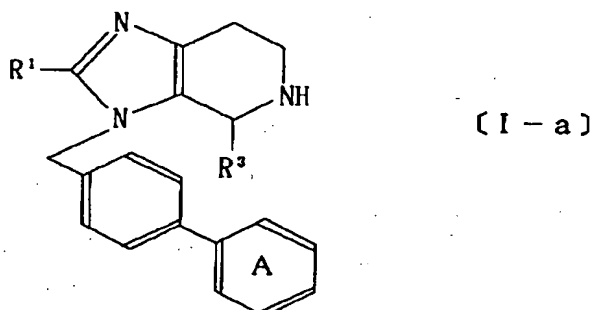
【0025】
【化4】



【0026】【式中、X¹は反応性残基であり、他の記号は前記と同一意味を示す。】で示される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0028】
【化5】

【0027】また、化合物【I】のうち、一般式【I-a】

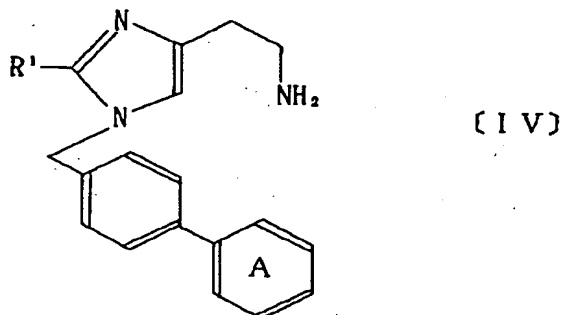


【0029】【式中、記号は前記と同一意味を示す】で示される化合物は、一般式【I V】

【0031】【式中、記号は前記と同一意味を示す。】
で示される化合物又はその塩と、一般式【V】

【0030】
【化6】

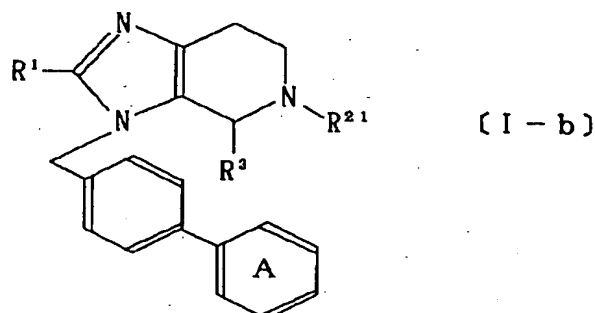
【0032】
【化7】



【0033】【但し、記号は前記と同一意味を示す】で示される化合物又はその塩とを反応させることにより、製造することができる。

【0034】さらに、化合物【I】のうち、一般式【I-b】

【0035】
【化8】



【0036】〔式中、 R^{21} は、低級アルキルスルホニル基又は式- $C(=Z)R^0$ で示される基であり、 Z は酸素原子又は2個の水素原子を表し、 R^0 は1)置換基を有していてもよい低級アルキル基、2)低級アルコキシ基、3)5又は6員複素単環式基、4)置換基を有していてもよいフェニル基、5)水素原子、6)置換基を有していてもよいアミノ基、又は7)低級アルケニル基であり、他の記号は前記と同一意味を示す〕で示される化合物は、化合物〔I-a〕又はその塩と一般式〔VI〕

【0037】

〔化9〕



【0038】〔式中、 X^2 は水酸基であり、他の記号は前記と同一意味を示す〕で示される化合物、その塩又はその反応性誘導体とを反応させて製造することができる。

【0039】化合物〔I〕と〔III〕との反応は、適当な溶媒中、冷却～加熱下、1)アルカリ金属水素化合物(例えば水素化ナトリウム等)又はアルカリ金属アルコキシド(例えばナトリウムメトキシド等)の存在下で実施するか、あるいは2)脱酸剤(例えば炭酸アルカリ金属等)の存在下で実施することができる。また、化合物〔III〕において X^1 で示される反応性残基の具体例としては、例えばハロゲン原子等があげられる。

【0040】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン

誘導体〔I〕は、化合物〔III〕のイミダゾピリジン環1位又は3位で化合物〔III〕と反応して生成した2種の位置異性体の混合物として得られる場合があり、この場合はさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー法等の常法によりそれぞれの異性体に分離することもできる。

【0041】化合物〔IV〕と〔V〕との反応は、適当な溶媒中、冷却～加熱下、酸(例えば塩酸等)又は塩基(例えば水酸化アルカリ金属等)の存在下あるいは非存在下で実施することができる。

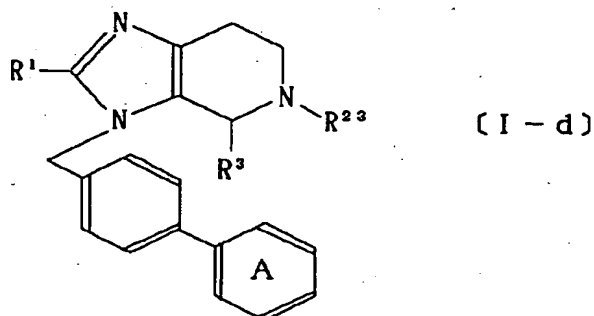
【0042】化合物〔I-a〕と〔VI〕との反応は、常法に従い、例えば適当な溶媒中、冷却～加熱下、塩基もしくは脱水縮合剤の存在又は非存在下で実施することができる。

【0043】また、化合物〔VI〕は、例えば、その酸無水物、あるいは X^2 をハロゲン原子等とした反応性誘導体として用いることもでき、さらに、 R^{21} がアセトアセチル基の場合はジケテンを用いることもできる。

【0044】上記で得られる本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体〔I〕は、必要あれば相互変換することも可能であり、例えば、イミダゾピリジン誘導体〔I〕のうち R^2 がカルボキシ低級アルカノイル基である一般式〔I-d〕

【0045】

〔化10〕



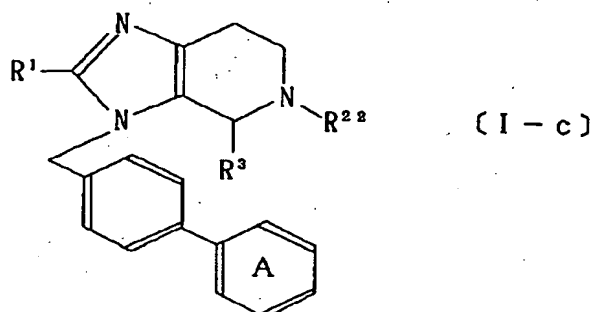
【0046】〔式中、 R^{23} はカルボキシ低級アルカノイル基であり、他の記号は前記と同一意味を示す〕で示さ

れる化合物は、イミダゾピリジン誘導体〔I〕のうち R^2 が低級アルコキシカルボニル低級アルカノイル基であ

る一般式【I-c】

【0047】

【化11】



【0048】〔式中、R²²は低級アルコキシカルボニル低級アルカノイル基であり、他の記号は前記と同一意味を示す〕で示される化合物又はその塩を常法に従って加水分解して製造することもできる。

【0049】上記各反応において、各原料化合物は、そのまま又はその塩のいずれの形ででも使用することができる。

【0050】かくして得られた化合物【I】がラセミ体の場合、当該ラセミ化合物【I】は、常法に従って容易に光学分割することができる。

【0051】また、かくして得られた化合物【I】において、環Aが保護されたテトラゾリル基で置換されたフェニル基である場合、当該テトラゾリル基の保護基は、常法に従って容易に除去することができる。

【0052】なお、化合物【11】は、特開昭61-167687号又は特開平2-101062号記載方法に準じて製造することができる。

【0053】本明細書中において、低級アルキル基及び低級アルコキシ基としては、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4のものを表し、低級アルケニル基及び低級アルカノイル基としては、炭素数2~6、好ましくは炭素数2~4のものを表す。

【0054】また、炭素数1~4のアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等があげられ、炭素数1~4のアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキ

シ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基等があげられ、炭素数2~4のアルケニル基としては、ビニル、アリル、イソプロペニル基等があげられ、炭素数2~4の低級アルカノイル基としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル基等があげられる。

【0055】実験例1

(アンジオテンシンII収縮抑制作用) Hartley系雄性モルモット(SLC、体重280~400g)の大動脈から、幅約5mmのリング状標本を作製した。標本を栄養液(NaCl; 119.0mM, KCl; 4.7mM, CaCl₂; 2.5mM, NaHCO₃; 25.0mM, KH₂PO₄; 1.2mM, MgSO₄; 1.5mM, glucose; 11.0mM, 95%O₂-5%CO₂混合ガスを通気)中に懸垂した後、アンジオテンシンIIを3×10⁻¹⁰M~10⁻⁷Mの濃度の間で累積的に投与し、この時の収縮高をストレインゲージトランスデューサーを用いて測定し、用量依存的に収縮することを確認した。次いで洗浄により標本を収縮状態から回復させた後、検体3×10⁻⁷Mを添加し、さらに15分後にアンジオテンシンIIを同様に累積的に投与し、アンジオテンシンIIを10⁻⁷M添加した時の標本の収縮高を測定した。検体のアンジオテンシンII収縮抑制作用は次式に従って算出される収縮抑制率(%)で評価した。

【0056】

【数1】

アンジオテンシンII収縮抑制率(%) =

$$\frac{\left[\begin{array}{c} \text{検体非存在下での} \\ \text{アンジオテンシンII添加} \\ \text{時の最大収縮高} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \text{検体存在下での} \\ \text{アンジオテンシンII添加} \\ \text{時の収縮高} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{c} \text{検体非存在下でのアンジオテンシンII添加時の最大収縮高} \end{array} \right]} \times 100$$

【0057】結果は下記第1表記載の通りである。

【表1】

【0058】

第 1 表

| 注1) 検体化合物 | 収縮抑制率 (%) |
|--------------|--------------|
| 製造例7 | 95 |
| 製造例8 | 100 |
| 製造例9 | 100 |
| 製造例10 | 100 |
| 製造例33 | 81 |
| 製造例34 | 71 |
| 製造例36 | 76 |
| 製造例37 | 87 |
| 製造例38 | 100 |
| 製造例39 | 99 |
| 製造例40 | 96 |
| 製造例41 | 91 |
| 製造例42 | 100 |
| 製造例43 | 100 |
| 製造例44 | 100 |
| 製造例45 | 100 |
| 製造例46 | 82 |
| 製造例104 | 95 |

注1) 後記各製造例で得た生成物を検体化合物として実験に供した。(以下同様)。

【0059】実験例2

(高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧作用)
26週齢の雄性高血圧自然発症ラット(SHR/NCrj、体重330~400g)を、一晩絶食させた後、水に溶解した検体を、体重1kg当り5mlの割合で経口投与(投与量3.0mg/kg)した。

【0060】検体投与前及び投与1、2、5時間後の収縮期血圧を、tail cuff法で測定し、検体投与前の血圧値に対する最大の血圧変化値を最大降圧作用とした。結果は下記第2表に示す通りである。

【0061】

【表2】

第 2 表

| 検体化合物 | 最大降圧作用 (mmHg) |
|--------|---------------|
| 製造例7 | 22 |
| 製造例8 | 28 |
| 製造例9 | 30 |
| 製造例10 | 32 |
| 製造例33 | 27 |
| 製造例34 | 17 |
| 製造例37 | 21 |
| 製造例38 | 45 |
| 製造例41 | 18 |
| 製造例42 | 45 |
| 製造例44 | 27 |
| 製造例45 | 37 |
| 製造例104 | 31 |

【0062】実験例3

(麻酔犬におけるアンジオテンシンⅠⅠ昇圧抑制作用)
 正常血圧のイヌ(体重9.6~19.9kg; 1群2匹)をペントバルビタールで麻酔後、1%Nikkol溶液に溶解または懸濁した検体3mg/kgを十二指腸内投与した。検体を投与してから、15分、30分及び

60分後にアンジオテンシンⅠⅠを静脈内投与し、アンジオテンシンⅠⅠ昇圧に対する検体の昇圧抑制作用を次式に従って算出される昇圧抑制率(%)で評価した。

【0063】

【数2】

アンジオテンシンⅠⅠ昇圧抑制率(%) =

$$\left[\begin{array}{l} \text{検体投与前における} \\ \text{アンジオテンシンⅠⅠ} \\ \text{添加時の昇圧値} \end{array} \right] - \left[\begin{array}{l} \text{検体投与後における} \\ \text{アンジオテンシンⅠⅠ} \\ \text{添加時の昇圧値} \end{array} \right]$$

検体投与前におけるアンジオテンシンⅠⅠ添加時の昇圧値

× 100

【0064】結果は15分、30分及び60分後において、昇圧抑制率(%)が最大となったものの平均値を下記第3表に記載した。

【0065】

【表3】

第 3 表

| 検体化合物 | 昇圧抑制率(%) |
|-------|----------|
| 製造例7 | 38 |
| 製造例8 | 54 |
| 製造例9 | 40 |
| 製造例10 | 31 |
| 製造例33 | 78 |
| 製造例37 | 68 |
| 製造例38 | 81 |
| 製造例39 | 45 |
| 製造例41 | 61 |
| 製造例42 | 40 |
| 製造例44 | 37 |
| 製造例46 | 44 |
| 製造例94 | 81 |

【0066】製造例1

(1) 5-ジフェニルアセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル1.60gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム(60% oil dispersion) 176mgを加える。0℃で20分攪拌した後、〔2'- (1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチルブロミド2.40gを加え、氷冷下に1時間、次いで室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、クロロホルム及び水を加える。得られた有機層を乾燥し、溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、5-ジフェニルアセチル-3-〔2'- (1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル430mgを無色フォーム状物として得る。

【0067】FAB-MS (m/z): 852 ($M+H$), 792, 610, 567, 244
NMR (CDC13) δ : 3.56 (3H, s), 5.12 (2H, ABq) 次いで、5-ジフェニルアセチル-1-〔2'- (1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン

-4-カルボン酸・メチルエステルを無色フォーム状物として得る。

【0068】FAB-MS (m/z): 852 ($M+H$), 792, 610, 567, 244
NMR (CDC13) δ : 3.79 (3H, s), 4.81 (2H, s)。

【0069】製造例2

製造例1で得た5-ジフェニルアセチル-3-〔2'- (1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル0.40g及びクロロホルム1mlの混合物に、18%塩酸-メタノール5mlを加えて室温で30分間攪拌する。反応後、溶媒を留去し、残査をメタノール5mlに溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10-12として室温で3時間攪拌する。生成したトリフェニルメタンをエーテル抽出によって除去し、水層を減圧留去する。得られた残査を少量の水に溶かし、非イオン性吸着樹脂(商品名: HP-20: 三菱化成社製)充填カラムクロマトで精製後、凍結乾燥することにより、5-ジフェニルアセチル-3-〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・二ナトリウム塩0.17gを得る。

【0070】IR (Nujol; cm^{-1}): 1630
さらに、製造例1で得た5-ジフェニルアセチル-1-〔2'- (1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステルから同様にして5-ジフェニルアセチル-1-〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・二ナトリウム塩を得る。

【0071】IR (Nujol; cm^{-1}): 1630, 1600。

【0072】製造例3

2-n-ブチル-4- (2-アミノエチル) -1-〔2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル〕メチルイミダゾール塩酸塩8.09g、グリオキシル酸水和物1.73g、1N水酸化ナトリウム53ml、およびジオキサン50mlの混合物を50℃で2日間攪拌する。反応液を塩酸酸性としたのち減圧留去し、残査をメタノール100mlに溶かす。これを-30℃に冷却してチオニルクロリド12.4gを滴下する。滴下後、60℃で2日間攪拌する。溶媒を減圧下に留去し、重曹水で中和したのち、クロロホルムで抽出する。

【0073】抽出液を乾燥後減圧留去して得られる油状

物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝15：1）で精製することにより2-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル3.74gを粉末として得る。

【0074】FAB-MS (m/z) : 472 (M+H) (base)
NMR (DMSO-D6) δ : 0.90 (3H, t), 3.72 (3H, s), 5.20 (2H, s)。

【0075】製造例4
製造例3で得た化合物296mg、トリエチルアミン317mg及びクロロホルム10mlの混合物に、氷冷下アセチルクロリド148mgのクロロホルム溶液を滴下する。室温で2時間攪拌し、反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。

【0076】残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝30：1）で精製することにより、5-アセチル-2-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル158mgを得る。

【0077】FAB-MS (m/z) : 514 (M+H), 119 (base)
NMR (CDCl3) δ : 0.94 (3H, t), 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s)。

【0078】製造例5
製造例3で得た化合物361mg、塩化メチレン10ml、トリエチルアミン85mg、安息香酸103mg、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール114mg、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩162mgの混合物を室温で一夜攪拌する。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより、2-n-ブチル-5-ベンゾイル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル297mgを得る。

【0079】FAB-MS (m/z) : 576 (M+H), 105 (base)
NMR (CDCl3) δ : 0.97 (3H, t), 3.79 (3H, s)。

【0080】製造例6

製造例3で得た化合物483mgとチオフェン-2-カルボン酸158mgとを製造例5と同様に処理して2-n-ブチル-5-(2-チエニル)カルボニル-3-[2'-(1-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル306mgを得る。

【0081】FAB-MS (m/z) : 582 (M+H), 111 (base)
NMR (CDCl3) δ : 0.95 (3H, t), 3.73 (3H, s)。

【0082】製造例7

製造例3で得た化合物2.98g、1N-水酸化ナトリウム14ml、及びメタノール30mlの混合物を、室温で一夜攪拌する。溶媒を減圧で留去し、残査をメタノール-水で再結晶することにより、2-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸2.11gを得る。

【0083】m. p. 216-217°C (分解)
NMR (DMSO-d6) δ : 0.97 (3H, t), 4.37 (1H, s), 5.17 (1H, d), 6.01 (1H, d)。

【0084】製造例8

製造例4で得た化合物142mg、1N-水酸化ナトリウム0.60ml、及びメタノール5mlの混合物を、室温で一夜攪拌する。溶媒を減圧で留去し、残査を非イオン性吸着樹脂（商品名：HP-20；三菱化成社製）充填カラムクロマトで精製後、凍結乾燥することにより、2-n-ブチル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・二ナトリウム塩100mgを得る。

【0085】m. p. >265°C
IR (Nujol; cm⁻¹) : 1620
NMR (DMSO-d6) δ : 0.81, 0.84 (3H, each t), 1.69, 2.03 (3H, each s)。

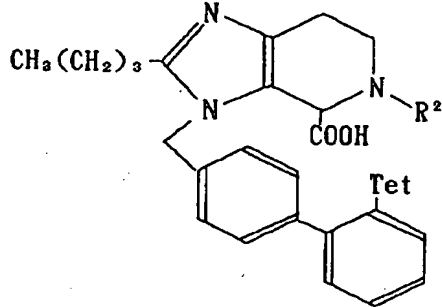
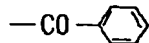
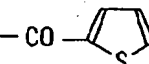
【0086】製造例9-10

製造例5及び6で得た化合物を製造例8と同様に処理することにより、下記第4表記載の化合物を得る。

【0087】

【表4】

第 4 表

| 製造例 No. |  (Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基) | | |
|------------|---|------------------------------|-----------------|
| | R ² | I R (Nujol) cm ⁻¹ | m. p. (°C) |
| 9 |  | 1 6 2 0 | > 2 0 0 (分解) |
| 10 |  | 1 6 2 0 | > 7 2 (湿潤) |

【0088】製造例11

(1) 2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチルイミダゾール 3. 66 g 及びメタノール 30 ml の混合物に 9% 塩化水素-メタノール 50 ml を加え、室温で 40 分攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄後、水層を減圧留去し、トルエン共沸することにより、粗製の 2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチルイミダゾール塩酸塩 2. 68 g を得る。

【0089】(2) 上記(1) で得た化合物 2. 15 g を製造例 3 と同様に処理して 2-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル 0. 76 g をフォーム状物として得る。

【0090】FAB-MS (m/z) : 458 (M+H), 207 (base)

NMR (DMSO-d) δ : 0. 98 (3H, t), 3. 84 (3H, s), 5. 06 (2H, ABq)。

【0091】製造例12

2-n-ブチル-4-(2-アミノエチル)-1-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル) メチルイミダゾール・塩酸塩を製造例 3 と同様に処理することにより、粗製の 2-n-ブチル-3-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル) メチル-4,

5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステルを得る。

【0092】製造例13

製造例 12 で得られた化合物 1. 70 g とピリジン 20 ml の混合物に無水酢酸 5 ml を加え、一夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムを加え、洗浄、乾燥して、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : クロロホルム : エタノール = 10 : 1) にて精製することにより 2-n-ブチル-5-アセチル-3-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル) メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル 0. 47 g を油状物として得る。

【0093】NMR (CDCl₃) δ : 0. 88 (3H, t), 2. 21 (3H, s), 3. 46 (3H, s), 3. 64 (3H, s), 5. 33 (2H, ABq)。

【0094】製造例14

2-n-ブチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチルイミダゾール塩酸塩 0. 278 g、グリオキシル酸エチルエステル 0. 179 g 及びエタノール 5 ml の混合物を 3 日間加熱還流する。クロロホルムを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。

【0095】残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製することにより 2-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イ

ル) メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ
[4, 5-c] ピリジン-4-カルボン酸・エチルエ
ステル0.136gをフォーム状物として得る。

【0096】NMR (CDC13) δ : 0.92 (3H, t), 1.35 (3H, t), 5.08 (2H, ABq)。

【0097】製造例15

2-n-ブチル-4-(2-t-ブトキシカルボニルア
ミノエチル)-1-(2'-メトキシカルボニルピフェ
ニル-4-イル) メチルイミダゾール2.02gとクロ
ロホルム50mlの混合物にトリフルオロ酢酸25ml
を加え、室温で30分間攪拌する。溶媒を留去し、残査
にテトラヒドロフラン30ml、水1ml及び炭酸水素
ナトリウム1.13gを加えて攪拌する。クロロホルム
を加え、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残査にグリオキ
シル酸エチルエステル水和物0.570g、エタノール
40mlを加え、15分間攪拌する。溶媒を減圧留去

し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出
溶媒: クロロホルム: エタノール=20:1) で精製す
ることにより2-n-ブチル-3-(2'-メトキシカ
ルボニルピフェニル-4-イル) メチル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4
-カルボン酸・エチルエステル0.551gをフォーム
状物として得る。

【0098】NMR (CDC13) δ : 0.89 (3H, t), 1.23 (3H, t), 3.65 (3H, s), 5.24 (2H, ABq)。

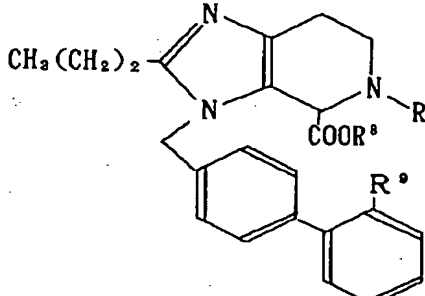
【0099】製造例16-31

製造例3、11及び15で得た化合物を、製造例4又は
5と同様に処理することにより、下記第5表及び第6表
記載の化合物を得る。

【0100】

【表5】

第 5 表

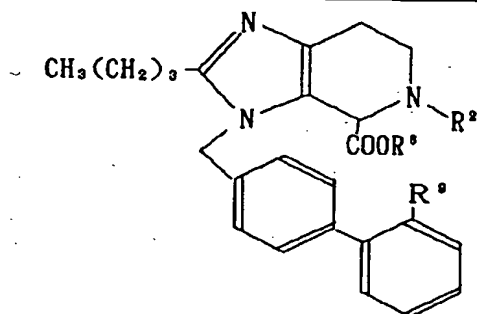
| 製 造 例 No |  | | | | |
|-------------------|--|-----------------|----------------|--|-------------------------|
| | R ¹ | R ² | R ³ | NMR (CDC1 ₃) | FAB-MS(m/z) |
| 16 | -COCH ₃ | CH ₃ | Tet | 1.04 (3H, t) 2.17 (3H, s) 3.75 (3H, s) | 500 (M+1) 207 (base) |
| 17 | -COCH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Tet | 1.03 (3H, t) 1.18 (3H, t) 3.73 (3H, s) | 572 (M+1) 207 (base) |

(Tet: 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0101】

【表6】

製造例 Na



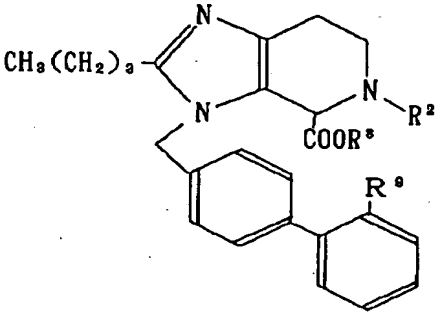
| | R ² | R ⁸ | R ⁹ | NMR (CDCl ₃) | FAB-MS (m/z) |
|----|---|-----------------|----------------|--|-------------------------|
| 18 | $-\text{COCH}_2\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 3.59 (2H, s) 3.69 (3H, s) | 648 (M+1) 154 (base) |
| 19 | $-\text{COCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ | CH ₃ | Tet | 0.97 (3H, t) 3.75 (3H, s) 3.78 (2H, s) | 624 (M+1) 207 (base) |
| 20 | $-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ | CH ₃ | Tet | 0.95 (3H, t) 3.75 (3H, s) 6.46-6.48 (1H, m) | 566 (M+1) 119 (base) |
| 21 | $-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 3.77 (3H, s) 8.58-8.62 | 577 (M+1) 207 (base) |
| 22 | $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 1.08 (3H, t) 3.75 (3H, s) | 528 (M+1) 207 (base) |
| 23 | $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 3.46 (3H, s) 3.72 (3H, s) | 586 (M+1) 207 (base) |
| 24 | $-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ | CH ₃ | Tet | 0.85-1.01 (3H, m) 3.80 (3H, s) 8.66-8.71 (1H, m) | 577 (M+1) 207 (base) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0 1 0 2】

【表 7】

第 6 表 (その2)

| 製 造 例 No |  | | | | |
|-------------------|---|---------------------------------|--------------------|--|-----------------------|
| | R ² | R ³ | R ⁴ | NMR (CDCl ₃) | FAB-MS (m/z) |
| 25 | -COCH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 1.08 (3H, d) 1.11 (3H, d) | 542(M+1) 207(base) |
| 26 | -SO ₂ CH ₃ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 3.00 (3H, s) 3.77 (3H, s) | 550(M+1) 154(base) |
| 27 | -COOCH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Tet | 0.94 (3H, t) 1.23 (3H, t) 3.69 (3H, s) | 544(M+1) 207(base) |
| 28 | -COCH ₂ SCH ₃ | CH ₃ | Tet | 0.96 (3H, t) 2.11 (3H, s) 3.75 (3H, s) | 560(M+1) 154(base) |
| 29 | -COCH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | COOCH ₃ | 0.84-0.96 (3H, m) 3.57 (2H, s) | 590(M+1) 225(base) |
| 30 | -COCH ₂ COOCH ₂ CH ₃ | CH ₃ | Tet | 0.95 (3H, t) 1.18 (3H, t) 3.50 (2H, s) 5.28 (2H, ABq) 5.40 (1H, s) | 586(M+1) 207(base) |
| 31 | -COCH ₂ CN | CH ₃ | Tet | 0.94 (3H, t) 3.67 (3H, s) 3.75 (3H, s) 5.29 (2H, s) | 539(M+1) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0103】製造例32

製造例3で得た化合物0.50gとメタノール10mlの混合物にジケテン0.20gを加え、室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、クロロホルムを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：酢酸エチル：メタノール=10:10:1）で精製することにより、2-n-ブチル-5-アセトアセチル-3-

[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル0.29gをフォーム状物として得る。

【0104】FAB-MS (m/z) : 556 (M+1), 207 (base)

NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t), 2.22 (3H, s), 3.74 (3H, s)。

【0105】製造例33

製造例16で得た化合物0.131gとメタノール2mlの混合物に、0.5M炭酸水素ナトリウム水溶液0.53mlを加える。5分後、溶媒を減圧留去し、残渣を非イオン性吸着樹脂（商品名：HP-20；三菱化成社製）充填カラムクロマトで精製後、凍結乾燥することにより、2-n-プロピル-5-アセチル-3-〔2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル〕メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ〔4,5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル・ナトリウム塩0.089gを粉末として得る。

【0106】M. P. : 196℃ (分解)

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.83-0.92 (3H, m), 1.92 and 2.12 (3H, s), 3.27 and 3.32 (3H, s)。

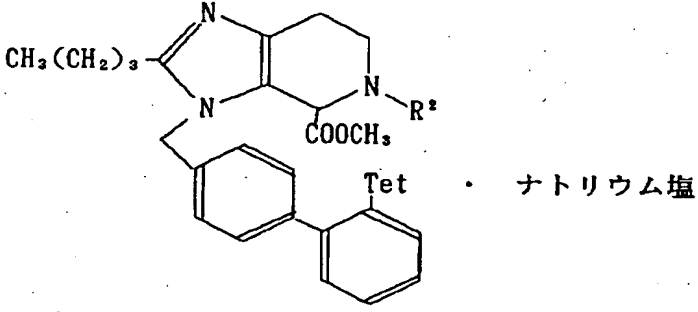
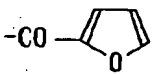
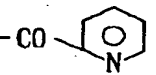
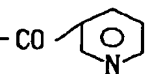
【0107】製造例34-37

製造例4、20、21及び24で得た化合物を製造例33と同様に処理することにより、下記第7表記載の化合物を得る。

【0108】

【表8】

第 7 表

| 製造例 No |  (Tet: 1H-テトラゾール-5-イル基) | |
|--------|---|--|
| | R ² | NMR (D ₂ O) |
| 34 |  | 0.73 (3H, t) 3.10 ~ 3.90 (4H, b) |
| 35 |  | 0.82 (3H, t) 3.25 and 3.56 (3H, s) |
| 36 |  | 0.69 ~ 0.81 (3H, m) 3.23 and 3.62 (3H, s) |
| 37 | -COCH ₃ | 0.71 ~ 0.80 (3H, m) 3.21 and 3.47 (3H, s) |

【0109】製造例38-46

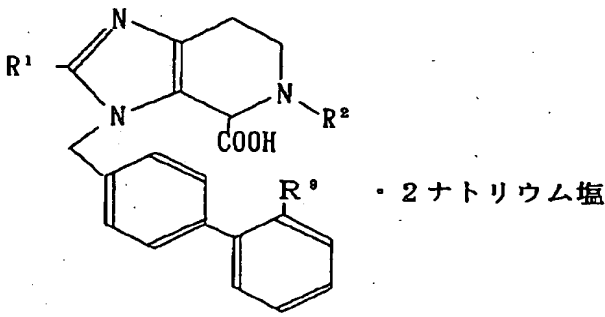



製造例13、16、20-25及び27で得た化合物を、製造例8と同様に処理することにより、下記第8表

記載の化合物を得る。

【0110】

【表9】

第 8 表 (その1)

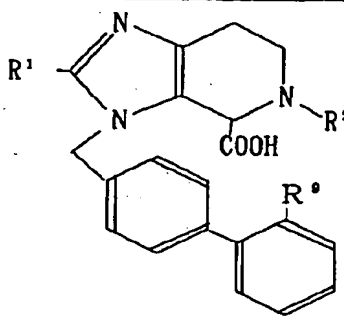
| 製 造 例 No |  | | | |
|-------------------|--|--|----------------|------------------------------|
| | R ¹ | R ² | R ³ | I R (Nujol) cm ⁻¹ |
| 38 | -(CH ₂) ₂ CH ₃ | -COCH ₃ | Tet | 1 6 1 0 |
| 39 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | -CO-  | Tet | 1 6 2 0 |
| 40 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | -CO-  | Tet | 1 6 2 0 |
| 41 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | -COCH ₂ CH ₃ | Tet | 1 6 2 0 |
| * 42 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | -COCH ₂ CH ₂ COOH | Tet | 1620 ~ 1560 |
| 43 | -(CH ₂) ₃ CH ₃ | -CO-  | Tet | 1 6 2 0 |

*製造例42の化合物は、3ナトリウム塩

【0111】

【表10】

第 8 表 (その2)

| 製造例 No. |  | | | |
|------------|---|-------------|------|------------------|
| | R¹ | R² | R³ | I R (Nujol) cm⁻¹ |
| 44 | -(CH₂)₃CH₃ | -COCH(CH₃)₂ | Tet | 1620 |
| 45 | -(CH₂)₃CH₃ | -COOCH₂CH₃ | Tet | 1680 1610 |
| 46 | -(CH₂)₃CH₃ | -COCH₃ | COOH | 1630 ~ 1560 |

(Tet : 1 H-テトラゾール-5-イル基)

【0112】製造例47

(1) 2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル 2.0g、トリエチルアミン 0.69g 及びクロロホルム 20ml の混合物にトリチルクロリド 1.43g を加え、室温で30分間攪拌する。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)で精製して、2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル 1.29g を針状品として得る。

【0113】M: P. 124-126℃

(2) 本品を光学活性体分離用 HPLC カラム(商品名: キラルセル OD; ダイセル化学工業(株)社製)にて分割(溶媒: n-ヘキサン-エタノール=7:3)して、(+)-体及び(-)-体を各々得る。

【0114】(+)-体

[α]D: +25.2° (c=0.5, クロロホルム、

25℃)

(-)-体

[α]D: -22.8° (c=0.5, クロロホルム、25℃)。

【0115】製造例48

(+) 2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル 395mg 及びテトラヒドロフラン 4ml の混合物に 90% 醋酸 8ml を氷冷下加え、室温で30分間攪拌後、溶媒を減圧下留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-メタノール)で精製して、(+)-2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステル 270mg を泡状物として得る。

【0116】[α]D: +70.4° (c=0.5, クロロホルム、20℃)。

【0117】製造例49

(-)-2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルアセ

チル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステルを製造例48と同様に処理して、(-)-2-n-ブチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステルを泡状物として得る。

【0118】 $[\alpha]_D^{20}:-70.8^\circ$ ($c=0.5$, クロロホルム, 20°C)。

【0119】製造例50

2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルイミダゾール1.01g、テトラヒドロフラン10ml及びグリオキシル酸エチル水和物195mgの混合物を、室温で一夜撹拌した後、 50°C で30分間加熱する。冷却後、7%塩化水素-エタノール溶液3mlとクロロホルム10mlを加え、20分間加熱還流する。溶媒を減圧留去した後、クロロホルム30mlを加え、無水酢酸290mg、重炭酸ナトリウム1.2gの20ml水溶液を加える。室温で一夜撹拌後、クエン酸酸性とし、クロロホルムで抽出後、洗浄、乾燥し、溶媒を留去する。残査にエタノール35ml及びフマル酸100mgを加え、5時間加熱還流後、減圧留去し、メタノール-エーテルから再結晶することにより、2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル・フマル酸塩728mgを得る。

【0120】収率80%
m. p. $184-185^\circ\text{C}$ 。

【0121】製造例51

2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルイミダゾール21.95g、テトラヒドロフラン200mlの混合物に、グリオキシル酸エチル水和物4.25gのテトラヒドロフラン20ml溶液を 5°C に加え、室温で一夜撹拌した後、30分間還流する。反応液に8%塩化水素-エタノール溶液100mlを加え、30分間撹拌した後、減圧濃縮する。残査にクロロホルムを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、シュウ酸を加えエタノールより再結晶することにより、2-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル・シュウ酸塩10.84gを得る。

【0122】m. p. $140-142^\circ\text{C}$

さらにこの化合物にクロロホルム300mlを加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を乾燥し減圧濃縮することにより2-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル3.69gを泡状物として得る。

【0123】NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t), 3.98 (1H, s), 5.09 (2H, q)。

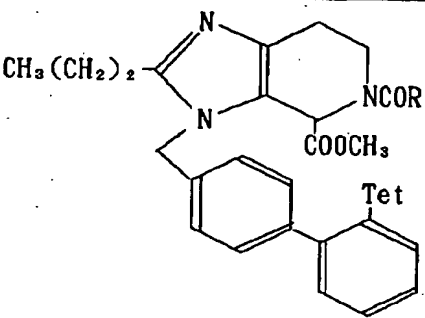
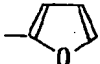
【0124】製造例52-59

製造例11又は製造例51で得た化合物と対応原料化合物を、製造例4又は5と同様に処理することによって、下記第9表及び第10表記載の化合物を得る。

【0125】

【表11】

第 9 表

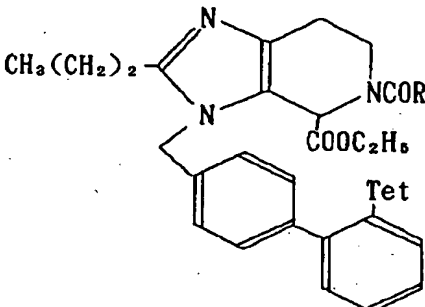
| 製 造 例 No. |  | | |
|--------------------|---|------------------------------|-------------------------------------|
| | R | NMR | FAB-MS(m/z) |
| 52 |  | 1.01(3H, t) 3.71(3H, s) | 552(M ⁺ +H) 95(base) |
| 53 | -CH(CH ₃) ₂ | 1.00-1.13(9H) 3.70(3H, s) | 528(M ⁺ +H) 149(base) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【表12】

【0126】

第 10 表

| 製造例 No |  | | |
|--------|---|---|---|
| | R | NMR | FAB-MS(m/z) |
| 54 | -CH ₂ CH ₃ | 1.03(3H, t) 5.29(2H, s) 5.42(1H, s) | 528(M ⁺ +H) 207(base) |
| 55 | -(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅ | 1.04(3H, t) 5.29(2H, ABq) 5.32(1H, s) | 600(M ⁺ +H) (base) 207 |
| 56 | -OCH ₂ CH ₃ | 1.00(3H, t) 4.95(1H, s) 5.29(2H, s) | 544(M ⁺ +H) 207(base) |
| 57 | -N(CH ₃) ₂ | 1.01(3H, t) 5.28(2H, ABq) 4.77(1H, s) | 543(M ⁺ +H) 72(base) |
| 58 | -CH ₂ CN | 0.99(3H, t) 1.26(3H, t) 1.84(2H, dt) 5.95(1H, s) | 539(M ⁺ +H) 207(base) |
| 59 | -CH ₂ NHCOCH ₃ | 1.00, 1.03 (3H, each t) 1.32(3H, t) 1.94, 1.97 (3H, each s) | 571(M ⁺ +H) 207(base) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0127】製造例60

製造例51で得た化合物を製造例32と同様に処理することにより、2-n-プロピル-5-アセトアセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステルを得る。

【0128】NMR (CDC13) δ : 1.03 (3H, t), 2.22 (3H, s), 3.61 (2H, ABq), 5.30 (2H, ABq), 5.36 (1H, s)。

【0129】製造例61

製造例60で得た化合物200mg、塩化マグネシウム34mg、ピリジン58μl及びアセトニトリル2mlの混合物に、冷却下、ベンゾイルクロリド42μlを加え、室温で一晩攪拌する。反応液にクロロホルム50mlを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、残渣266mgを得る。該残渣266mgに10%塩酸1.0mlのエタノール溶液6.0ml溶液を加え、1時間還流する。反応液にクロロホルム30mlを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : クロロホルム-エタノール) で精製

することにより、2-n-プロピル-5-ベンゾイルアセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル144mgを泡状物として得る。

【0130】FAB-MS (m/z): 618 (MH⁺), 207 (base)
NMR (CDCl₃) δ: 1.04 (3H, t), 4.00-4.28 (5H, m), 5.30 (2H, s), 5.40 (1H, s)。

【0131】製造例62

2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチルイミダゾール10.0g及びテトラヒドロフラン100mlの混合物に、グリオキシル酸エチル水和物2.50gのテトラヒドロフラン溶液を室温に加え、一夜撹拌した後、30分間還流し、減圧濃縮する。残査にクロロホルムを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、シュウ酸を加えエタノール-エーテルから再結晶することにより、2-n-プロピル-3-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル・2シュウ酸塩8.45gを得る。

【0132】m. p. 166-168°C
NMR (DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t), 1.25 (9H, s), 5.10 (1H, s), 5.40 (2H, s)。

【0133】製造例63

製造例62で得た化合物1.00gをクロロホルムに懸濁させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残査に室温でエトキシカルボニル酢酸0.33g、塩化メチレン10ml及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.48gを加え、1時間撹拌し、洗浄後、有機層を乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル)で精製することにより、2-n-プロピル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.70gを得る。

【0134】FAB-MS (m/z): 618 (MH⁺), 211 (base)
NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t), 1.28 (9H, s), 3.57 (2H, s), 5.37 (2H, ABq)。

【0135】製造例64

製造例62で得た化合物1.00g、重炭酸ナトリウム

1.41g、クロロホルム20ml及び水10mlの混合物に、室温で無水酢酸516mgを加え、一夜撹拌後、有機層を、洗浄、乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒/クロロホルム:酢酸エチル=20:1)で精製することにより、2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.90gを泡状物として得る。

【0136】FAB-MS (m/z): 546 (MH⁺), 211 (base)
NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t), 1.28 (9H, s), 5.37 (2H, ABq), 6.02 (1H, s)。

【0137】製造例65

製造例62で得た化合物とプロピオニルクロリドを製造例64と同様に処理することにより、2-n-プロピル-5-プロピオニル-3-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.82gを泡状物として得る。

【0138】FAB-MS (m/z): 560 (MH⁺), 211 (base)
NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.29 (9H, s)。

【0139】製造例66

製造例62で得た化合物とクロル炭酸エチルを製造例64と同様に処理することにより、2-n-プロピル-5-エトキシカルボニル-3-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.82gを泡状物として得る。

【0140】FAB-MS (m/z): 576 (MH⁺), 211 (base)
NMR (CDCl₃) δ: 0.95 and 0.96 (3H, t), 1.12-1.31 (15H, m), 5.22-5.60 (3H, m)。

【0141】製造例67

製造例63で得た化合物657mg、トリフルオロ酢酸13ml及び塩化メチレン10mlの混合物を室温で一夜撹拌し、洗浄、乾燥後、減圧濃縮する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製することにより、2-n-プロピル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-

カルボン酸・エチルエステルを得る。

【0142】FAB-MS (m/z) : 562 (MH⁺), 211 (base)
NMR (CDCl₃) δ : 0.76 (3H, t), 3.55 (2H, s), 5.34 (2H, ABq)。

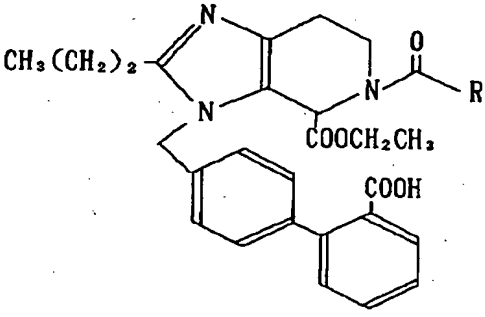
【0143】製造例68-70

製造例64-66で得た化合物を製造例67と同様に処理することにより、下記第11表の化合物を得る。

【0144】

【表13】

第 11 表

| 製造例 No. |  | | |
|---------|---|---|-----------------------------------|
| | R | NMR(CDCl ₃) δ | DI-EI-MS(m/z) |
| 68 | -CH ₃ | 0.79(3H, t) 2.18(3H, s) 5.93(1H, s) | 489(M ⁺) 416(base) |
| 69 | -CH ₂ CH ₃ | 0.81(3H, t) 1.15(3H, t) 1.18(3H, t) 5.91(1H, s) | 503(M ⁺) 430(base) |
| 70 | -OCH ₂ CH ₃ | 0.68, 0.75(3H, t) 1.13-1.51(8H, m) 5.15-5.54(3H, m) | 519(M ⁺) 446(base) |

【0145】製造例71

2-エチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール7.48g及びテトラヒドロフラン60mlの混合物に、グリオキシル酸エチル水和物1.56gを加え、一夜撹拌した後、1時間還流し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-エタノール)で精製することにより、2-エチル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル5.54gを得る。

【0146】シュウ酸塩

m. p. 142-146°C

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.93 (1H, s), 5.23 (2H, s)。

【0147】製造例72

製造例71で得た化合物1.94g、マロン酸モノエチ

ル0.74g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.80g、トリエチルアミン1.40g及びジクロロメタン20mlの混合物を、室温で一夜撹拌する。反応液を洗浄、乾燥後、減圧濃縮する。残渣にエタノール30ml、フマル酸2.00gを加え、3時間還流した後、減圧濃縮する。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理した後、クロロホルムで抽出する。得られる有機層を乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製することにより、2-エチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル1.07gを得る。

【0148】NMR (CDCl₃) δ : 5.29 (2H, s), 5.48 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.10 (2H, d)。

【0149】製造例73

製造例71で得た化合物1.51g、無水酢酸0.44g、重炭酸ナトリウム1.09g、クロロホルム18ml及び水18mlの混合物を、室温で一晩撹拌する。水層をクロロホルムで抽出し、有機層と混合した後、洗浄、乾燥し、減圧留去する。残査にエタノール20ml、フマル酸1.2gを加え、4時間還流した後、減圧濃縮する。残査を飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理した後、クロロホルムで抽出する。得られる有機層を乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製することにより、2-エチル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.76gを泡状物として得る。

【0150】FAB-MS (m/z): 500 (M^+), 207
NMR (CDC13) δ : 1.30 (3H, t), 2.16 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.45 (1H, s)。

【0151】製造例74

2-エチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(*t*-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール5.30g及びテトラヒドロフラン40mlの混合物に、グリオキシル酸エチル水和物1.67gを加え、室温で一晩撹拌した後、2時間還流し、減圧濃縮する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製することにより、2-エチル-3-[2'-(*t*-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル5.90gを黄色油状物として得る。

【0152】FAB-MS (m/z): 490 (M^+), 211 (base)
NMR (CDC13) δ : 1.22 (3H, t), 1.28 (9H, s), 1.31 (3H, t), 4.36 (1H, s)。

【0153】製造例75

製造例74で得た化合物を製造例64と同様に処理することにより、2-エチル-5-アセチル-3-[2'-(*t*-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル2.10gを泡状物として得る。

【0154】FAB-MS (m/z): 532 (M^+), 211 (base)
NMR (CDC13) δ : 1.13 (3H, t), 1.28 (9H, s), 2.22 (3H, s), 6.05 (1H, s)。

【0155】製造例76

製造例74で得た化合物1.72g、マロン酸モノエチル0.94g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.02g、トリエチルアミン1.78g及びジクロロメタン20mlの混合物を、室温で一晩撹拌する。反応液を洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製することにより、2-エチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-[2'-(*t*-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル1.57gを油状物として得る。

【0156】NMR (CDC13) δ : 1.12 (3H, t), 1.28 (9H, s), 5.35 (2H, q), 6.00 (1H, s)。

【0157】製造例77

製造例76で得た化合物を製造例67と同様に処理することにより、2-エチル-5-エトキシカルボニルアセチル-3-(2'-カルボキシピフェニル-4-イル)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステルを得る。

【0158】NMR (CDC13) δ : 0.98 (3H, t), 1.16 (3H, t), 1.27 (3H, t), 5.33 (2H, q), 6.00 (1H, s)。

【0159】製造例78

製造例75で得た化合物を製造例67と同様に処理することにより、2-エチル-5-アセチル-3-(2'-カルボキシピフェニル-4-イル)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステルを得る。

【0160】FAB-MS (m/z): 476 (M^+), 211 (base)
NMR (CDC13) δ : 1.00 (3H, t), 2.20 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.95 (2H, d)。

【0161】製造例79

製造例62で得た化合物0.20g、炭酸カリウム0.082g、臭化アリル0.057g及びテトラヒドロフラン2mlの混合物を室温で一晩撹拌した後、クロロホルムを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製することにより、2-*n*-プロピル-5-アリル-3-[2'-(*t*-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.128gを油状物として得る。

【0162】FAB-MS (m/z): 544 (M^+)

1), 211 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.96 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.30 (9H, s), 4.25 (1H, s).

【0163】製造例80

製造例62で得た化合物0.65g、炭酸カリウム0.533g及びジメチルホルムアミド6mlの混合物に、臭化ベンジル0.33gを加え、室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製することにより、2-n-プロピル-5-ベンジル-3-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル0.49gを得る。

【0164】FAB-MS (m/z): 594 (M+1), 91 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.96 (3H, t), 1.16 (3H, t), 1.28 (9H, s), 4.22 (1H, s).

【0165】製造例81

製造例79で得た化合物を製造例67と同様に処理することにより、2-n-プロピル-5-アリル-3-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステルを得る。

【0166】FAB-MS (m/z): 488 (M+1), 43 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.74 (3H, t), 1.18 (3H, t), 4.34 (1H, s).

【0167】製造例82

製造例80で得た化合物を製造例67と同様に処理することにより、2-n-プロピル-5-ベンジル-3-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステルを得る。

【0168】FAB-MS (m/z): 538 (M+1), 91 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.77 (3H, t), 1.09 (3H, t), 3.63 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.18 (1H, s).

【0169】製造例83

2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルイミダゾール6.92g、グリオキシル酸エチル水和物1.30g及びテトラヒドロフラン70mlの混合物を、室温で一夜攪拌した後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製す

ることにより、2-n-プロピル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル5.32gを泡状物として得る。

【0170】FAB-MS (m/z): 714 (M+1), 243 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.90 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.92 (brs), 4.17 (1H, s), 5.10 (2H, ABq).

【0171】製造例84

製造例83で得た化合物2.00g、炭酸カリウム1.16g、臭化エチル0.61g及びジメチルホルムアミド10mlの混合物を、室温で一夜攪拌した後、酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製することにより、2-n-プロピル-5-エチル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル1.12gを泡状物として得る。

【0172】FAB-MS (m/z): 742 (M+1), 243 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.88 (3H, t), 0.97 (3H, t), 1.15 (3H, t), 4.15 (1H, s).

【0173】製造例85

製造例83で得た化合物2.00g、炭酸カリウム1.16g、臭化ベンジル0.72g及びジメチルホルムアミド10mlの混合物を、氷冷下2時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) で精製することにより、2-n-プロピル-5-ベンジル-3-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル1.50gを泡状物として得る。

【0174】FAB-MS (m/z): 804 (M+1), 243 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.87 (3H, t), 1.13 (3H, t), 3.64 (1H, d), 3.77 (1H, d), 4.13 (1H, s).

【0175】製造例86

製造例84で得た化合物1.10g、フマル酸1.2g及びエタノール20mlの混合物を1時間還流し、減圧濃縮する。残査にクロロホルムを加え、洗浄、乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製すること

により、2-n-プロピル-5-エチル-3-〔2'-
〔1H-テトラゾール-5-イル〕ビフェニル-4-イ
ル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ
〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・エチルエス
テル0.65gを泡状物として得る。

【0176】FAB-MS (m/z) : 500 (M+
1), 43 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.88 (3H, t), 0.
99 (3H, t), 1.05 (3H, t), 4.05
(1H, s)。

【0177】製造例87

製造例85で得た化合物を製造例86と同様に処理する
ことにより、2-n-プロピル-5-ベンジル-3-

〔2'-〔1H-テトラゾール-5-イル〕ビフェニル
-4-イル〕メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイ

ミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・エチ
ルエステルを得る。

【0178】FAB-MS (m/z) : 562 (M+
1), 91 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.89 (3H, t), 1.
03 (3H, t), 3.54 (1H, d), 3.68
(1H, d), 4.02 (1H, s)。

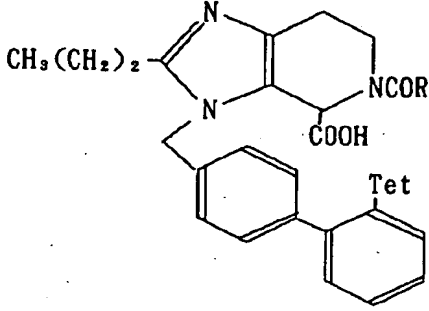

【0179】製造例88-102

製造例52-56、59、68-70、73、78、8
1、82、86及び87で得た化合物を、製造例8と同
様に処理することにより、下記第12表、第13表、第
14表及び第15表記載の化合物を得る。

【0180】

【表14】

第 12 表

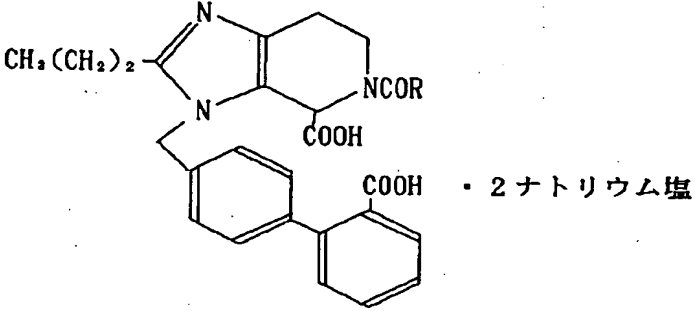
| 製造 例 No |  | | |
|---------------|---|---|------------------------------------|
| | R | NMR(D ₂ O) δ | FAB-MS(m/z) |
| 88 |  | 0.87(3H, t) 6.23(2H, dd) | 582(M+1) 155(base) |
| 89 | -CH(CH ₂) ₂ | 0.89(3H, t) 0.44, 0.96, 1.04, 1.14 (6H, d) | 558(M+1) 154(base) |
| 90 | -CH ₂ CH ₃ | 0.70 ~ 1.19(6H, m) 5.14 ~ 5.78(3H, m) | 566(M+Na) 544(M+1) 154(base) |
| 91 | -(CH ₂) ₂ COONa | 0.76 ~ 0.92(6H, m) 5.18 ~ 5.78(3H, m) | 632(M+Na) 610(M+1) 154(base) |
| 92 | -OCH ₂ CH ₃ | 0.82(3H, t) 0.94, 1.26(3H, t) | 582(M+Na) 560(M+1) 154(base) |
| 93 | -CH ₂ NHCOCH ₃ | 0.81, 0.93(3H, each t) 4.06, 4.56(1H, each dd) 4.45, 5.68(1H, each s) | 609(M+Na) 587(M+1) 154(base) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0181】

【表15】

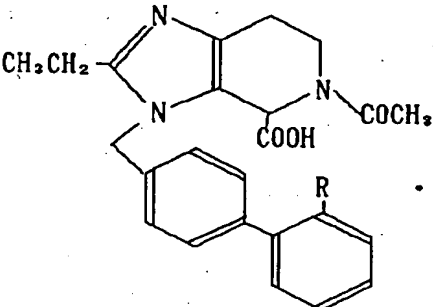
第 13 表

| 製造 例 No. |  | | | |
|----------------|--|------------|--|------------------------------------|
| | R | m. p. (°C) | NMR(D ₂ O) δ | FAB-MS(m/z) |
| 94 | -CH ₃ | > 300 | 0.88, 0.95 (3H, each t) 1.72, 2.21 (3H, each s) | 528(M+Na) 506(M+1) 177(base) |
| 95 | -CH ₂ CH ₃ | > 300 | 0.72, 0.87 (3H, each t) 0.97, 1.10 (3H, each t) | 542(M+Na) 520(M+1) |
| 96 | -OCH ₂ CH ₃ | > 280 | 0.86(3H, t) 1.27(3H, t) | 582(M+Na) 560(M+1) 177(base) |

【0182】

【表16】

第 14 表

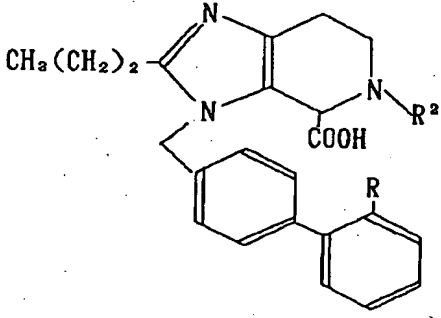


| 製造例 No |  ・ 2 ナトリウム塩 | | |
|-----------|---|--|------------------------------------|
| | R | NMR(D ₂ O) δ | FAB-MS(m/z) |
| 97 | -Tet | 1.06-1.16(3H, m) 1.71, 2.04(3H, each s) 5.50, 6.01(1H, each s) | 538(M+Na) 516(M+1) 177(base) |
| 98 | -COOH | 1.15(3H, t) 1.75, 2.03(3H, each s) 5.97, 6.31(1H, each s) | 514(M+Na) 492(M+1) 177(base) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0183】

【表17】

第 15 表

| 製造例 No |  | | | |
|-----------|--|-------|---|------------------------------------|
| | R ² | R | NMR(D ₂ O) δ | FAB-MS(m/z) |
| 99 | -CH ₂ CH ₃ | -Tet | 0.82(3H, t) 0.99(3H, t) 4.01(1H, s) | 538(M+Na) 516(M+1) 177(base) |
| 100 | -CH ₂ -  | -Tet | 0.88(3H, t) 3.84(1H, s) 4.94(1H, d) | 600(M+Na) 578(M+1) 177(base) |
| 101 | -CH ₂ CH=CH ₂ | -COOH | 0.90(3H, t) 3.99(1H, s) 7.05(2H, d) | 526(M+Na) 504(M+1) 177(base) |
| 102 | -CH ₂ -  | -COOH | 0.93(3H, t) 3.52(1H, d) 3.78(1H, d) | 544(M+1) 177(base) |

(Tet : 1H-テトラゾール-5-イル基)

【0184】製造例103

2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・エチルエステル 5.0 g 及びメタノール 500 ml の混合物に、氷冷下 4N 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え、室温で一晩攪拌した後、減圧濃縮する。残査をエタノールから再結晶することにより、2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・2ナトリウム塩 44.3 g を得る。

【0185】m. p. > 300°C

FAB-MS (m/z) : 552 (M+Na), 530 (M+1), 177 (base)

NMR (CDC13) δ : 0.81-0.93 (3H, m), 1.67 and 2.02 (3H, each s), 4.53 and 5.44 (1H, each s)。

【0186】製造例104

製造例11で得た化合物 0.50 g を製造例8と同様に処理することにより、2-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・ナトリウム塩 0.21 g を得る。

【0187】FAB-MS (m/z) : 466 (M+H), 119 (base)

NMR (D₂O) δ : 0.86 (3H, t, J=7.3), 4.42 (1H, s) 5.37 (2H, AB q)。

【0188】参考例1

4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステルを実施例5と同様に処理することにより、5-ジフェニルアセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-カルボン酸・メチルエステルを淡黄色フォーム状物として得る。

【0189】NMR (CDC13) δ : 3.68 (3H, s), 6.07 (1H, s)。

【0190】参考例2

(1) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]イミダゾール78.1 gをアセトニトリル500 mlに溶解させ、メトキシメチルクロリド22.2 gを加えて室温で一夜攪拌する。反応液を10%炭酸ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去することにより、5-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-1-メトキシメチル-イミダゾール54.4 gを油状物として得る。

【0191】NMR (CDC13) δ : 1.43 (9H, s), 3.27 (3H, s), 5.20 (2H, s)

(2) 上記(1)で得た化合物55 gをテトラヒドロフラン1.5リットルに溶解させ、-40℃に冷却する。これに1.6M *n*-ブチルリチウム(*n*-ヘキサン溶液)150 mlを滴下し、30分間攪拌後、ヘキサメチルホスホアミド150 mlを加え、更に*n*-ブチルリチウム137 mlを加える。この溶液に、温度を-30℃に保ってヨウ化*n*-ブチル37.5 gを滴下する。滴下後10分間攪拌を続けた後、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、酢酸エチルを加える。有機層を分取して、洗浄、乾燥後溶媒を留去する。得られる油状残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:酢酸エチル:メタノール=32:8:1)で精製することにより、5-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-*n*-ブチル-1-メトキシメチル-イミダゾール44.8 gを油状物として得る。

【0192】NMR (CDC13) δ : 0.94 (3H, t), 1.44 (9H, s), 3.27 (3H, s), 5.09 (2H, s)

(3) 上記(2)で得た化合物80.7 g、クロロ炭酸エチル84.5 g及びクロロホルム1.3リットルの混合物を2.5時間加熱後、溶媒を留去し、残査にエタノール300 mlと10%水酸化ナトリウム200 mlを加えて氷冷下20分間攪拌する。溶媒を留去したのちクロロホルムと水を加え、クロロホルム層を乾燥後留去する。得られる残査をイソプロピルエーテルから再結晶することにより、4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-*n*-ブチル-イミダゾール50.3 gを得る。

【0193】m. p. 118-120℃

(4) 上記(3)で得た化合物を実施例1と同様に処理して4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-*n*-ブチル-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾールを得る。

【0194】NMR (CDC13) δ : 0.89 (3H, t), 1.43 (9H, s), 4.85 (2H, s)

(5) 上記(4)で得た化合物15.2 gを10%塩酸40

mlと共にメタノール60 ml中1時間加熱還流する。反応後、メタノールを留去し、水層を洗浄し、減圧乾燥して得られる残査から、無水トルエンにより共沸で水分を除去することにより、粗製の2-*n*-ブチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール塩酸塩9.7 gをカラメルとして得る。

【0195】収率:100%

FAB-MS (m/z): 402 (M+H) (base)

NMR (DMSO-D6) δ : 0.84 (3H, t), 1.43 (9H, s), 5.40 (2H, s)

【0196】参考例3

(1) 2-プロピル-4-ヒドロキシメチルイミダゾール2.61 gをチオニルクロリド4.5 mlに加え50℃で2時間加温する。溶媒を留去し、残査をジメチルホルムアミド20 mlに溶解させ、シアン化ナトリウム5.47 gのジメチルホルムアミド120 ml溶液に滴下する。室温で一夜攪拌した後、溶媒を留去し、残査に酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥して溶媒を留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)で精製することにより2-*n*-プロピル-4-シアノメチルイミダゾール3.08 gを油状物として得る。

【0197】NMR (CDC13) δ : 0.95 (3H, t), 3.67 (2H, d)

(2) 上記(1)で得た化合物3.08 gを酢酸30 mlに溶解させ、10%塩酸10 mlを加え、酸化白金を触媒として接触還元する。反応後、酸化白金をろ過して除き、溶媒を減圧留去して2-*n*-プロピルヒスタミン・塩酸塩4.83 gを得る。

【0198】(3) 上記(2)で得た化合物4.83 g、無水フタル酸3.04 g、酢酸ナトリウム6.10 g及び酢酸50 mlの混合物を、19時間加熱還流する。減圧で溶媒を留去し、水を加えて重曹で中和した後、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥し、溶媒を留去して得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1)で精製することにより、2-*n*-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)イミダゾール2.72 gを得る。

【0199】m. p. 137-139℃

【0200】参考例4

参考例3で得た化合物を、実施例1と同様に処理することにより2-*n*-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾールを得る。

【0201】シュウ酸塩

m. p. 112℃

【0202】参考例5

参考例4で得た化合物4. 11 g及びエタノール100 mlの混合物に、100%ヒドラジンヒドレート2 mlを加え、室温で5時間攪拌する。反応後、クロロホルムを加え、洗浄、乾燥後溶媒を留去することにより、粗製の2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール3. 68 gを油状物として得る。

【0203】参考例6

4-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-n-ブチルイミダゾール3. 0 gと4'-プロモメチルピフェニル-2-カルボン酸・メチルエステル3. 75 gより実施例1と同様に処理し2-n-ブチル-4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)-1-[2'-メトキシカルボニルピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール2. 65 gを油状物として得る。

【0204】EI-MS (m/z) 491 (M⁺) 225 (base).

NMR (CDCl₃) δ: 0. 91 (3H, t), 3. 66 (3H, s), 5. 02 (2H, s).

【0205】参考例7

参考例6で得た化合物を10%塩酸40 mlと共にメタノール60 ml中1時間加熱還流する。反応後、メタノールを留去し、水層を洗浄し、減圧乾固して得られる残渣から、無水トルエンにより共沸で水分を除去することにより、粗製の2-n-ブチル-4-(2-アミノエチル)-1-(2'-メトキシカルボニルピフェニル-4-イル)メチルイミダゾール塩酸塩を得る。

【0206】参考例8

(1) n-ブタンアミジン・塩酸塩5. 0 g、炭酸カリウム11. 4 g及びアセトニトリル100 mlの混合物を、80-90℃に加熱し、攪拌下、1-プロモ-4-フタルイミドブタン-2-オン10 gのアセトニトリル200 ml溶液を滴下する。1. 5時間同温度に加熱後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣にフマル酸を加え、エタノール-エーテルから再結晶することにより、2-n-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)イミダゾール・1/2フマル酸塩9. 9 gを得る。

【0207】m. p. 185-187℃

(2) 上記(1)で得た化合物13. 7 gを酢酸エチル-水に懸濁し、炭酸水素ナトリウム5. 8 gを加えて処理することにより、2-n-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)イミダゾール9. 24 gを得る。該遊離化合物9. 24 g、テトラヒドロフラン150 ml及びジメチルホルムアミド10 mlの混合物に、4-(2'-シアノフェニル)ベンジルプロミド9. 3 gを加え、-50℃に冷却した後、カリウムt-ブトキシド3. 84 gのテトラヒドロフラン50 mlを滴下する。

20℃に昇温し2時間攪拌した後、アンモニウムクロリド水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を洗浄、乾燥し、溶媒を留去することにより、油状物15. 3 gを得る。得られた油状物にエタノール及びシュウ酸を加え、エタノールより再結晶することにより、2-n-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルイミダゾール・シュウ酸塩13. 44 gを得る。

【0208】m. p. 162-166℃

(3) 上記(2)で得た化合物0. 5 g及びトリ-n-ブチルスズアジド0. 70 gの混合物を一夜110℃に加熱する。反応液に8%塩化水素-エタノール溶液5 mlを加え、室温で30分間攪拌した後、減圧濃縮する。残渣に水30 mlを加え、洗浄し、水層を重炭酸ナトリウムで中性とした後、クロロホルムで抽出し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣にトリフェニルクロロメタン0. 38 g、トリエチルアミン0. 20 ml及びクロロホルム5. 0 mlを加え、室温で2時間攪拌した後、洗浄、乾燥し、減圧濃縮する。残渣にシュウ酸を加え、エタノールより再結晶することにより、2-n-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール・シュウ酸塩0. 70 gを得る。

【0209】m. p. 112℃.

【0210】参考例9

(1) 2-エチルイミダゾール100 g、トリエチルアミン115 g及びクロロホルム800 mlの混合物を0℃で攪拌し、ジメチルスルファモイルクロリド153 gのクロロホルム200 ml溶液を加え、室温で一夜攪拌する。反応液に水1500 mlを加え、有機層を分取し乾燥後、残渣に酢酸エチル1000 mlを加え洗浄、乾燥後、濃縮し、蒸留することにより、1-ジメチルスルファモイル-2-エチルイミダゾール182 gを得る。

【0211】b. p. 139-142℃ (5 mmHg)

(2) 上記(1)で得た化合物53 g及びテトラヒドロフラン1000 mlの混合物に、-78℃で1. 6 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液185 mlを加え、1時間攪拌した後、1-t-ブトキシカルボニル-アジリジン52 gのテトラヒドロフラン300 ml溶液及び三フッ化ホウ素・エーテル錯体147 gを加え、さらに2時間攪拌する。反応液を氷冷飽和炭酸カリウム水溶液2000 mlに加え、減圧濃縮した後、水層を酢酸エチルで抽出し、洗浄、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: クロロホルム-メタノール)で精製することにより、1-ジメチルスルファモイル-2-エチル-5-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチルイミダゾール]67 gを黄色油状物として得る。

【0212】(3) 上記(2)で得た化合物67 g及び

10%塩酸600mlの混合物を2時間還流後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸300ml、酢酸ナトリウム62g及び無水フタル酸34gを加え、一夜還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣にアセトン300mlを加えて粉末化することにより、2-エチル-4-(2-フタルイミドエチル)イミダゾール26gを白色粉末として得る。

【0213】(4) 上記(3)で得た化合物6.56g、2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルプロミド16.3g、テトラヒドロフラン100ml及びジメチルホルムアミド50mlの混合物に、-60℃でカリウムt-ブトキシド3.01gを加え、室温まで昇温させる。反応液を飽和食塩水に加え、酢酸エチルで抽出した後、洗浄、乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、2-エチル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール10.69gを泡状物として得る。

【0214】フマル酸塩
m. p. 173-174℃

(5) 上記(4)で得た化合物10.69g、エタノール150ml及びテトラヒドロフラン90mlの混合物に、0℃でヒドラジンヒドラート6.25gを加え、室温で一夜攪拌した後、ろ過し濃縮する。残渣に0.5N水酸化ナトリウム水溶液300mlを加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を乾燥し濃縮することにより、2-エチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール7.48gを泡状物として得る。

【0215】参考例10

(1) 1-(ジエトキシ)メチルイミダゾール260g及びテトラヒドロフラン5000mlの混合物に、1.6Mn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液を-45℃で滴下し、さらに30分後にヨウ化n-ブチルを滴下し、室温で一夜攪拌した後、減圧濃縮する。残渣にエーテル2000mlを加えた後、10%塩酸で抽出し、水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を洗浄、乾燥後、減圧濃縮する。得られた粗生成物204g、トリエチルアミン170g及びクロロホルム2000mlの混合物に、氷冷下ジメチルスルファモイルクロリド200gのクロロホルム200ml溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した後、洗浄、乾燥し、減圧濃縮後、蒸留し精製することにより、2-n-ブチル-1-ジメチルスルファモイルイミダゾール249.4gを得る。

【0216】b. p. 124℃ (1mmHg)

(2) 上記(1)で得た化合物を参考例9(2)と同様

に処理することにより、1-ジメチルスルファモイル-2-n-ブチル-5-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]イミダゾールを油状物として得る。

【0217】(3) 上記(2)で得た化合物を参考例9(3)と同様に処理することにより、2-n-ブチル-4-(2-フタルイミドエチル)イミダゾールを得る。

【0218】m. p. 114-117℃

(4) 上記(3)で得た化合物を参考例9(4)と同様に処理することにより、2-n-ブチル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾールを得る。

【0219】(5) 上記(4)で得た化合物を参考例9(5)と同様に処理することにより、2-n-ブチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾールを得る。

【0220】参考例11

(1) ヨウ化n-ブチルに代えてヨウ化n-プロピルを用いる以外は参考例10(1)と同様に処理することにより、2-n-プロピル-1-ジメチルスルファモイルイミダゾールを得る。

【0221】m. p. 141-143℃ (3mmHg)

(2) 上記(1)で得た化合物を参考例9(2)と同様に処理することにより、1-ジメチルスルファモイル-2-n-プロピル-5-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]イミダゾールを油状物として得る。

【0222】(3) 上記(2)で得た化合物を参考例9(3)と同様に処理することにより、2-n-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)イミダゾールを得る。

【0223】m. p. 137-139℃.

【0224】参考例12

(1) 参考例9(3)で得た化合物9.00g、2'-(t-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イルメチルプロミド13.93g、テトラヒドロフラン150ml及びジメチルホルムアミド100mlの混合物に、-60℃でカリウムt-ブトキシド4.12gを加え、室温まで昇温させる。反応液を水100mlに加え、テトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、2-エチル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール9.39gを油状物として得る。

【0225】(2) 上記(1)で得た化合物を参考例9(5)と同様に処理することにより、2-エチル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチルイミダゾール

を得る。

【0226】参考例13

(1) 参考例11(3)で得た化合物10.00g、2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イルメチルプロミド13.5g、テトラヒドロフラン150ml及びジメチルホルムアミド15mlの混合物に、-60℃でカリウムt-ブトキシド4.16gのテトラヒドロフラン40ml溶液を加え、室温まで昇温させる。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を洗浄、乾燥し、濃縮後、残渣にシュウ酸を加えエタノール-エーテルから再結晶することにより、2-n-プロピル-4-(2-フタルイミドエチル)-1-[2'-(t-ブトキシカルボニル)ビフェニル-4-イル]メチルイミダゾール・シュウ酸塩15.6gを得る。

【0227】m. p. 128-131℃

(2) 上記(1)で得た化合物を参考例9(5)と同様に処理することにより、2-n-プロピル-4-(2-アミノエチル)-1-[2'-(t-ブトキシカルボニル)

ル)ビフェニル-4-イル]メチルイミダゾールを得る。

【0228】

【発明の効果】本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、優れたアンジオテンシンⅠ拮抗作用を有し、高血圧症、腎炎、糖尿病性腎症、原発性アルドステロン症、動脈硬化症、痴呆症、脳循環不全、慢性心不全、狭心症に対する治療及び/又は予防薬として使用することができる。

【0229】さらに、本発明の有効成分であるイミダゾピリジン誘導体〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、毒性が低く高い安全性を有する。例えば、ラットに2-n-プロピル-5-アセチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン-4-カルボン酸・二ナトリウム塩を1日あたり300mg/kgとなるように経口投与した場合、1カ月間経過しても死亡例は観察されなかった。

フロントページの続き

| | | |
|----------------------------|-------|---------|
| (51) Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
| A61K 31/435 | ABX | |
| | ACV | |
| | AEH | 7431-4C |
| 31/44 | ABS | |
| // C07D 471/04 | 107 E | 7602-4C |

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 成田 寛
埼玉県浦和市大字大門1436

* NOTICES *

The Japanese Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

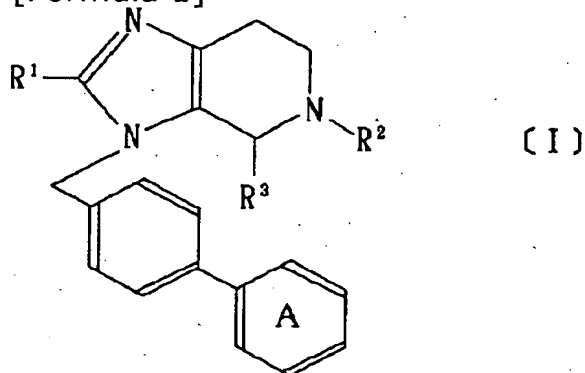
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula [I]

[Formula 1]



R¹ is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group among [formula. R² A hydrogen atom, A low-grade alkyl ***** machine or formula-C(=Z) R⁰ It is the base shown. An oxygen atom or two hydrogen atoms are expressed, and Z is R⁰. The low-grade alkyl group which may have one substituent, 2) A low-grade alkoxy group, 35 or a 6 member double ***** type machine, the phenyl group that may have four substituents, 5) They are a hydrogen atom, the amino group which may have six substituents, or 7 low-grade alkenyl machine. R³ It is the ***** II antagonist which is the carboxyl group which may be esterified and becomes considering the ***** pyridine derivative shown by] which shows the phenyl group in which ring A may have the substituent, or its salt which can be permitted in **** as an active principle.

[Claim 2] R⁰ 1 phenyl group, a ***** phenyl group, a carboxyl group, A low-grade alkoxy carbonyl group, the cyano base, a benzoyl, a benzyloxycarbonyl machine, A low-grade alkyl thio machine, the low-grade ***** noil amino group, and the low-grade alkyl group that may be replaced by the 1-2 bases chosen out of a low-grade ***** noil machine, 2) 5 or the 6 member double ***** type machine which contains oxygen, sulfur, or one nitrogen atom as low-grade alkoxy-group and 3 double ***** 4) They are a phenyl group, 5 hydrogen atom, 6 ** low-grade alkyl amino group, or 7 low-grade alkenyl machine. The ***** II antagonist according to claim 1 which is the phenyl group replaced by the base chosen out of the tetrapod ***** machine from which ring A may be protected, a carboxyl group, and a low-grade alkoxy carbonyl group.

[Claim 3] The ***** II antagonist according to claim 1 or 2 which Z is an oxygen atom and is the phenyl group replaced by the base as which ring A is chosen out of a tetrapod ***** machine, a carboxyl group, and a low-grade alkoxy carbonyl group.

[Claim 4] R1 ***** II antagonist according to claim 1, 2, or 3 which is a low-grade alkyl group.

[Claim 5] R2 ***** II antagonist according to claim 4 which is a hydrogen atom, a low-grade ***** noil machine, a carboxy low-grade ***** noil machine, a thienyl carbonyl group, or a phenyl carbonyl group.

[Claim 6] R2 ***** II antagonist according to claim 4 which is the carbonyl group or 6 phenyl carbonyl group replaced with the 5 or 6 member ***** single ring type machine which contains oxygen, sulfur, or one nitrogen atom as 1 hydrogen atom, 2 low-grade ***** noil machine, 3 carboxy low-grade ***** noil machine, a 4 low-grade alkoxy carbonyl group, and 5 double *****.

[Claim 7] The ***** II antagonist according to claim 6 which is the phenyl group by which ring A was replaced by the base chosen out of a tetrapod ***** machine and a carboxyl group.

[Claim 8] R2 ***** II antagonist according to claim 4 which it is a hydrogen atom, a low-grade ***** noil machine, a carboxy low-grade ***** noil machine, a low-grade alkoxy carbonyl group, a furil carbonyl group, a thienyl carbonyl group, or a phenyl carbonyl group, and is the phenyl group by which ring A was replaced with the tetrapod ***** machine.

[Claim 9] R2 It is a hydrogen atom, a low-grade ***** noil machine, a carboxy low-grade ***** noil machine, a low-grade alkoxy carbonyl group, a thienyl carbonyl group, or a phenyl carbonyl group, and is R3.

***** II antagonist according to claim 8 which is a carboxyl group.

[Claim 10] R2 ***** II antagonist according to claim 9 which is a low-grade ***** noil machine or a carboxy low-grade ***** noil machine.

[Claim 11] R2 ***** II antagonist according to claim 7 which is a hydrogen atom, a low-grade ***** noil machine, a carboxy low-grade ***** noil machine, a furil carbonyl group, a thienyl carbonyl group, or a phenyl carbonyl group.

[Claim 12] R2 ***** II antagonist according to claim 7 which is a low-grade ***** noil machine.

[Claim 13] R3 ***** II antagonist according to claim 12 which is a carboxyl group.

[Claim 14] R3 ***** II antagonist according to claim 6 which it is a carboxyl group and is the phenyl group by which ring A was replaced with the tetrapod ***** machine.

[Claim 15] R2 ***** II antagonist according to claim 14 which is a low-grade ***** noil machine.

[Claim 16] 2-n-propyl-5-acetyl-3-['-(1H-tetrazole-5-****) biphenyl-4-2 ****] methyl - ***** II antagonist which becomes considering a 4, 5, 6, and 7-tetrapod ***** [4 and 5-c] pyridine-4-carboxylic acid or its salt which can be permitted in **** as an active principle.

[Claim 17] 2-n-butyl-5-acetyl-3-['-(1H-tetrazole-5-****) biphenyl-4-2 ****]

methyl - ***** II antagonist which becomes considering a 4, 5, 6, and 7-tetrapod ***** [4 and 5-c] pyridine-4-carboxylic acid or its salt which can be permitted in **** as an active principle.

[Claim 18] 2-n-butyl-5-propionyl-3-['-(1H-tetrazole-5-****) biphenyl-4-2 ****] methyl - ***** II antagonist which becomes considering a 4, 5, 6, and 7-tetrapod ***** [4 and 5-c] pyridine-4-carboxylic acid or its salt which can be permitted in **** as an active principle.

[Claim 19] 2-n-propyl-5-acetyl-3-(2'-carboxy biphenyl-4-****) methyl - ***** II antagonist which becomes considering a 4, 5, 6, and 7-tetrapod ***** [4 and 5-c] pyridine-4-carboxylic acid or its salt which can be permitted in **** as an active principle.

[Claim 20] The ***** II antagonist according to claim 1 to 19 which is the treatment and/or preventive of hypertension, a nephritis, a diabetes nature nephropathy, the primary aldosteronism, arteriosclerosis, *****, a brain circulation incompetence, chronic heart failure, or the stenocardia.

[Translation done.]